

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-2650

(43) 公開日 平成7年(1995)1月6日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/28	C			
31/60		9454-4C		
47/38	D			

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 9 頁)

(21) 出願番号	特願平5-147954	(71) 出願人	000002956 田辺製薬株式会社 大阪府大阪市中央区道修町3丁目2番10号
(22) 出願日	平成5年(1993)6月18日	(72) 発明者	野田 和夫 兵庫県宝塚市中山桜台二丁目24番12号
		(72) 発明者	平川 善行 兵庫県神戸市東灘区向洋町中一丁目4番 130-102
		(72) 発明者	吉野 廣祐 大阪府吹田市山田西二丁目8番A9-101号
		(72) 発明者	永田 美奈子 大阪府豊中市螢池東町四丁目5-4-303
		(74) 代理人	弁理士 朝日奈 宗太 (外2名)

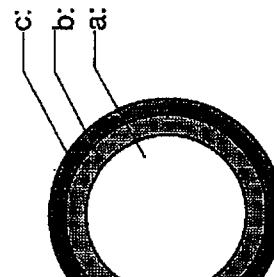
(54) 【発明の名称】 放出部位制御型製剤

(57) 【要約】

【目的】 腸溶性高分子物質の皮膜量および、医薬成分含有物が薬物を放出するまでのラグタイムを調節することにより、医薬活性成分を腸管内の所望の部位へ選択的に送達しうる放出部位制御型製剤を提供する。

【構成】 一定のラグタイムののちにすみやかに薬物を放出しうる医薬成分含有物を、腸溶性高分子物質で被覆した放出部位制御型製剤である。

腸溶性皮膜 (オイドラギットL皮膜)
放出開始時間制御皮膜 (オイドラギットRS皮膜)
芯物質 (医薬活性成分、有機酸、ノンパレル)



【0005】 一七 北叙口机机七廿。し。ア。ハ。ヤ。ハ。ハ。

40 (1) カルボキシアルキルセルロースエーテル、
(2) 二塩基性酸のモノエステル結合を有するセルロース誘導体、(3) 二塩基性酸のモノエステル結合を有するポリビニル誘導体、(4) マレイン酸-ビニル系共重合体、または、(5) アクリル酸系共重合体などがあげられる。(1) の具体例としてはカルボキシメチルエチルセルロース、(2) の具体例としてはセルロースアセテートフタレート、セルロースアセテートサクシネート、メチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルエチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセル

スアセテートサクシネートなどがあげられ、(3)の具体例としてはポリビニルアルコールフタレート、ポリビニルブチレートフタレート、ポリビニルアセトアセタールフタレートなどがあげられる。また、(4)の具体例としてはビニルアセテート・マレイン酸無水物共重合体、ビニルブチルエーテル・マレイン酸無水物共重合体、スチレン・マレイン酸モノエステル共重合体などがあげられ、(5)の具体例としてはメチルアクリレート・メタアクリル酸共重合体、スチレン・アクリル酸共重合体、メチルアクリレート・メタアクリル酸・オクチルアクリレート共重合体、オイドラギットLおよびS（商品名、レーム・ファーマ社製（ドイツ）（メタアクリル酸・メタアクリル酸メチル共重合体））などがあげられる。これらのうち、より好ましい腸溶性高分子物質は、カルボキシメチルエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネートまたはオイドラギットLである。

【0011】これらの高分子物質は単独でもよいが、必要に応じてほかの腸溶性高分子物質や水溶性高分子物質あるいは水不溶性高分子物質と混合して用いることもできる。

【0012】本発明において、医薬成分含有物としては、放出開始時間を制御でき、一定のラグタイムのうちに薬物をすみやかに放出しうるものであればどのようなものでも使用でき、その構成、顆粒や錠剤などの形状、大きさ、放出機構などはとくに制限されない。

【0013】このような医薬成分含有物としては、たとえば、シグモイド型溶出特性またはパルス型溶出特性を有するものがあげられ、たとえば(i) 医薬活性成分および有機酸を含有する芯物質が、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーの水系コーティングにより形成された皮膜で被覆された放出制御型製剤、(ii) 医薬活性成分を含有する芯物質が撥水性塩およびトリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーで被覆された製剤、(iii) 医薬活性成分と水膨潤性物質を含有する内核および該内核の表面に圧縮被覆により形成された水溶性物質とマトリックス形成能を有する疎水性物質からなる放出制御層を持つ製剤などがあげられる。

【0014】前記製剤(i)において、医薬活性成分としては経口投与可能な薬物であればよく、また有機酸としては、クエン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸などを好適に使用することができる。さらに、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーとしてはアクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタアクリル酸、メタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸エチルなどの重合体であって、トリメチルアンモニウムエチル

リル酸エチル、メタアクリル酸メチルおよびメタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルの共重合体であって、メタアクリル酸塩化トリメチルアンモニウムエチルが残りの中性アクリル酸系ポリマーに対して約0.025~0.033モル含有されているポリマーが好ましく、たとえばオイドラギットRS（商品名、レーム・ファーマ社製（ドイツ））などがあげられる。また該ポリマーは単独でもよいが、少量の水透過性ポリマーを含有していてもよく、かかるポリマーとしてはたとえばオイドラギットRL（商品名、レーム・ファーマ社製（ドイツ））などがあげられる。

【0015】該製剤は、投与後一定時間は医薬活性成分の溶出を抑制でき、かつ溶出開始後はすみやかに医薬活性成分を溶出するというシグモイド型の溶出特性を示すものであり、有機酸と皮膜との比率は、有機酸1重量部に対して皮膜が約0.3~10重量部、とりわけ約0.4~5重量部程度であるのが好ましいが、皮膜量を多くすればラグタイムの長い、有機酸を多く含有させたばあいには溶出速度が非常に大きい製剤となる。

【0016】また、製剤(ii)において、撥水性塩としてはステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸マグネシウムなどのステアリン酸とアルカリ土類金属との塩が好ましく、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーとしては前記製剤(i)において使用されうるアクリル酸系ポリマーをあげることができる。

【0017】この製剤(ii)は、製剤(i)と同様、投与後一定時間は医薬活性成分の溶出を抑制でき、かつ溶出開始後はすみやかに医薬活性成分を溶出するというシグモイド型の溶出特性を示す。

【0018】更に製剤(iii)において、水膨潤性物質とは、水で急速に膨潤する物質であればよく、たとえば、デンプン、セルロース、カルボキシアルキル化多糖類（カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルスターチなど）、ヒドロキシアルキル化多糖類（低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチなど）およびこれらのアルカリ金属塩（ナトリウム塩など）またはアルカリ土類金属塩（カルシウム塩など）があげられる。

【0019】これら水膨潤性物質は、水で膨潤して放出制御層を破裂させるのに十分な量、すなわち通常、内核に対し、約5~30W/W%の割合で含有されているのが好ましい。

【0020】一方、放出制御層を構成する水溶性物質としては、ポリエチレングリコール類（分子量：1500~20000）、白糖、乳糖、ソルビトール、マンニトールなどの糖類などを用いることができ、疎水性物質としては、圧縮被覆によりマトリックスを形成する疎水性物質であって、有機酸と皮膜との比率は、有機酸1重量部に対して皮膜が約0.3~10重量部、とりわけ約0.4~5重量部程度であるのが好ましいが、皮膜量を多くすればラグタイムの長い、有機酸を多く含有させたばあいには溶出速度が非常に大きい製剤となる。

【0021】高級脂肪酸エステルとしては、たとえば、炭素数10～32の脂肪酸と炭素数14～32の脂肪族一価アルコールとのエステル（たとえば、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセリル、ラクセル酸ラクセリルなどの脂肪酸エステル、ラノリン、蜜蝋、鯨蝋、セラック蝋などの動物由来の天然蝋、およびカルナウバ蝋、カンデリラ蝋などの植物由来の天然蝋など）、炭素数10～22の飽和ないし不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはそれらの水素添加物（たとえば、グリセリルモノラウレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルジラウレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウレート、グリセリルトリミリスチレート、グリセリルトリステアレートなどのほか、牛脂、豚脂、硬化牛脂、ナタネ硬化油、ヒマシ硬化油、ヤシ硬化油、大豆硬化油など）、さらには炭素数12～32の炭化水素があげられ、具体的には種々の炭化水素の混合物である固形パラフィンがあげられる。

【0023】前記放出制御層は、水溶性物質が疎水性物質のマトリックス中に埋め込まれた構造を有する。

【0024】この製剤(iii)は、投与後一定時間は医薬活性成分の溶出を抑制でき、かつ溶出開始後はきわめてすみやかに医薬活性成分を溶出するというパルス型の溶出特性を示すものであり、水溶性物質と疎水性物質の種類、配合割合および量を選択することにより、容易にラグタイムを調節できる。

【0025】これらの医薬成分含有物は、前記の種々の腸溶性皮膜で被覆することにより、所望の放出部位制御型製剤とすることができるが、製剤(i)とオイドラギットLの組合せ、製剤(ii)とオイドラギットLの組合せ、製剤(iii)とオイドラギットLの組合せが好ましく、とくに医薬成分含有物が医薬活性成分と有機酸を含む芯物質をオイドラギットRSの水系コーティング膜で被覆した製剤(i)であり、腸溶性皮膜がオイドラギットLである製剤が好ましい。

10

10
20

剂、抗悪性腫瘍剤、自律神経用薬剤、精神神経用薬剤、
 局所麻酔剤、筋弛緩剤、消化器官用薬剤、抗ヒスタミン
 剤、中毒治療剤、催眠鎮静剤、抗てんかん剤、解熱鎮痛
 消炎剤、強心剤、不整脈治療剤、降圧利尿剤、血管拡張
 剤、抗脂血剤、滋養強壮変質剤、抗凝血剤、肝臓用薬
 剤、血糖降下剤、血圧降下剤などがあげられる。

【0027】本発明を、たとえば、前記製剤(i)をオイドラギットLで被覆した製剤を例としてより具体的に説明すれば、図1に示されるように医薬活性成分および有機酸を含有する芯物質(a)が、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性でかつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーの水系コーティングにより形成された皮膜(b)で被覆され、さらにその上に腸溶性高分子物質のコーティングにより形成された皮膜(c)で被覆されてなる大腸放出型製剤があげられる。

【0028】本具体例において、腸溶性皮膜であるオイドラギットLの機能は、服用後、胃内に製剤が留まる時間中、水の浸透を防ぎ、これによって、芯物質（a）および皮膜（b）で構成される医薬成分含有物を保護することであり、かつ胃排出後はpHの上昇によりすみやかに溶解して、内容物を小腸上部に送り出すことである。そののち、内容物は皮膜（b）の放出開始時間制御効果により、小腸通過時間中薬物をまったく放出せず、さらに、内容物が目的とする大腸上部に到達する頃、皮膜（b）を通過した液の浸入によって徐々に溶解した有機酸が、オイドラギットRS皮膜と相互作用して膜の透過性を急激に変化させ、放出が開始するという特異な機能を有する。なお、このような具体例の最終的な形態は直径300～3000 μm の粒状であり、適宜必要量を分包またはカプセルに充填して治療の場に提供される。

【0029】本具体例に関して本来の機能を十分に発揮せしめるためには、最長の胃内滞留時間と考えられる6時間以上ものあいだ、十分な耐酸性を具備するように

(c) 層の被覆率を設定すること、および(c)層が溶解したのち、薬物放出が始まるまでのラグタイムが平均的な小腸通過時間である 3 ± 1 時間となるように、

(b) 層の被覆率を設定することが望ましい。

【0030】すなわち、前記のような条件を満たす本具体例における（c）層の被覆率は、（a）+（b）層の総重量に対して3～100W/W%、（b）層の被覆率は芯物質（a）の重量に対して5～80W/W%である。

【0031】なお、腸溶性皮膜（c）層の種類および量を変化させることにより、また、（b）層の被覆率を変えてラグタイムを調節することにより、目的とする部位を大腸や小腸の所望の部位とすることも可能である。たとえば、放出目的部位を小腸とするばあい、腸溶性皮膜（c）層の被覆率は、（a）+（b）層の総重量に対して3～100wt%/wt%、（b）層の被覆率は、甘露糖

【0032】このような目的部位の選択方法は、この具体例における方法に限られるものではなく、本発明においては、医薬成分含有物の種類に応じたラグタイムの調節手段を適宜用いればよい。

【0033】前記のごとく、本発明の放出部位制御型製剤は、胃内滞留時間はもちろんのこと、胃排出後も小腸通過時間（2～4時間）あるいはそれ以上の時間、薬物を放出しないことにより、目的とする放出部位ではじめてすみやかに医薬成分の放出を開始するという効果を発揮するものである。

【0034】本発明の製剤は、医薬成分含有物に腸溶性皮膜をコーティングすることにより製することができる。

【0035】医薬成分含有物は、製剤技術分野における常法により製することができ、たとえば、製剤（i）であれば、医薬活性成分と有機酸を含む裸錠剤、顆粒、丸剤、細粒などの芯物質を、トリメチルアンモニウムエチル基を含有する水不溶性かつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーの水分散液でコーティングすることにより製造することができる。

【0036】芯物質は、レミントンズ・ファーマシューティカル・サイエンス、第17版、1603～1632、1633～1643頁（マーク・パブリッシング・カンパニー、（1985年））に記載のように、通常の製剤化手法で実施することができ、たとえば、医薬活性成分、有機酸、所望により、賦形剤、結合剤、滑沢剤などを混合し、湿式押し出し造粒法、乾式造粒法、遠心流動コーティング法、パンコーティング法、流動層コーティング法などにより調製することができる。

【0037】また、医薬活性成分と有機酸を混合物とせず、不活性担体粒子の周囲に有機酸層を設け、ついで医薬活性成分を付着させるか、もしくはその逆に医薬活性成分層の上に有機酸を付着させた2層構造としてもよい。さらに、担体粒子に有機酸を付着させて有機酸層とし、これに水不溶性物質（たとえば、エチルセルロース、硬化油などのワックス類）からなる有機酸溶出制御膜を施し、その上に薬物を付着させてもよい。

【0038】不活性担体粒子としては、たとえば、白糖、乳糖、デンプン、結晶セルロースなどで製造されたものが好適に使用できる。

【0039】コーティングは、芯物質にアクリル酸系ポリマーの水分散液を付着させたのち、固化せしめることにより実施することができる。

【0040】たとえば、流動層コーティング法、パンコーティング法などの製剤技術で常用される方法によるコーティング方法を採用することができ、たとえば流動層コーティング法によるときは、芯物質を装置中で空気圧により流動させながら、スプレーガンのノズルからアクリル酸系ポリマーの水分散液を適当な速度で、芯物質に

【0041】水分散液中のアクリル酸系ポリマーの濃度は、とくに限定されないが、約5～40%が好ましい。また、このポリマーの水分散液中には、可塑剤、着色剤などが含有されていてもよい。可塑剤としては、たとえば、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール、ポリソルベートなどを好適に使用することができ、かかる可塑剤の使用量はアクリル酸系ポリマーに対して約5～40%程度が好ましい。

10 【0042】また、アクリル酸系ポリマーの水分散液には親水性有機溶媒を若干添加してもよく、さらに、所望により、タルク、二酸化チタンなどを凝集防止剤として添加することもできる。また、皮膜の固化は、たとえば約35～100℃、とりわけ約40～70℃で加熱する方法により、容易に実施することができる。

20 【0043】また製剤(ii)のばあいも、医薬活性成分を含む芯物質を調製し、これに水不溶性かつ水難透過性のアクリル酸系ポリマーと撥水性塩の分散液でコーティングし、ついで皮膜を固化することにより製造することができ、芯物質の調製とコーティングは、前記製剤（i）と同様の方法を採用することにより、好適に実施することができる。

【0044】さらに、製剤(iii)は、医薬活性成分および水膨潤性物質を含有する内核を水溶性物質と疎水性物質の混合物で圧縮被覆することにより、製造することができる。

30 【0045】内核は、医薬活性成分と水膨潤性物質に、所望により賦形剤、結合剤、滑沢剤などを混合し、そのまま或いは一旦造粒したのち、打錠するなど通常の製剤化手法で実施することができる。内核の圧縮被覆は圧縮打錠機を用いて常法により実施することができる。圧縮被覆に用いる水溶性物質と疎水性物質の混合物はそのまま用いてもよく、また、一旦造粒して打錠用顆粒として用いることもできる。かかる打錠用顆粒は水溶性物質と疎水性物質とを均質に混合し、常法により造粒・整粒することにより調製できるが、とくに水溶性物質として、疎水性物質が溶融しない温度で溶融するもの（たとえば、ヒマシ硬化油（疎水性物質）に対してポリエチレングリコール6000（水溶性物質））を用いて、水溶性物質のみを溶融させた状態で両者を混合すれば、均質な混合物が容易にえられる。圧縮皮膜は、たとえば圧縮圧200～1200kg/cm² および圧縮速度1～20mm/分、とくに5～10mm/分の条件下で実施するのが好ましい。

40 【0046】前記製剤（i）～(iii)において、賦形剤、結合剤、滑沢剤、凝集防止剤など、通常この分野で常用される種々の配合剤を使用することができる。たとえば賦形剤としては、白糖、乳糖、マンニトール、グルコースなどの糖類、デンプン、結晶セルロース、ヒマシ

剤としては、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸、ポリメタクリル酸、ポリビニルピロリドン、グルコース、白糖、乳糖、麦芽糖、デキストリン、ソルビトール、マンニトール、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、マクロゴール類、アラビアゴム、ゼラチン、寒天およびデンプンなどがあげられる。また、滑沢剤、凝集防止剤としては、タルク、ステアリン酸マグシウム、ステアリン酸カルシウム、コロイダルシリカ、ステアリン酸、ワックス類、硬化油、ポリエチレングリ

【0047】医薬成分含有物への腸溶性皮膜のコーティング方法は、とくに限定されず、通常この分野で使用される水系、非水系、いずれの方法も適用可能であり、流動層コーティング法、転動流動型コーティング法、パンコーティング法などにおけるスプレーコーティング、溶融コーティングなど、製剤技術で常用される方法により実施することができる。

【0048】また、通常のコーティングに用いられるように、可塑剤や凝集防止剤を適宜配合することができる。可塑剤としては、たとえば、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、フタル酸ジエチル、ポリエチレングリコール、ポリソルベートなどを好適に使用することができ、かかる可塑剤の使用量は腸溶性高分子物質に対して約5〜40W/W%程度が好ましい。

【0049】腸溶性皮膜の被覆率は、薬物、皮膜の種類、目的とする放出部位によって相違するが、それぞれのばあい適宜調節すればよく、おおむね、医薬成分含有物に対して被覆量が約3〜100W/W%の範囲、とりわけ5〜50W/W%となるように用いるのが望ましい。

【0050】以下に実施例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はかかる実施例にのみ限定されるものではない。

【0051】実施例 1

粒径475〜655 μ mのノンパレル（商品名、フロイント産業（株）製）1500gを遠心流動型コーティング造粒装置（CF-360EX型）に入れ転動させ、これに白糖660gを水-エタノール（3：1）の混液1980gに溶解した溶液を噴霧しながら5-アミノサリチル酸微粉末900gおよびコハク酸1500gの混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆し、5-アミノサリチル酸含有素顆粒を製造した。

【0052】ついで、えられた5-アミノサリチル酸含有素顆粒150gを遠心流動型コーティング造粒装置（CF-360EX型）に入れ、これにオイドラギットRSPM（商品名、レーム・ファーマ社製（ドイツ）

社製（一般名、蒸留酢酸モノグリセライド）4.2gを水-エタノール（2：1）混液240gに溶解したコーティング液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧した。ついで60℃で加熱処理することにより放出開始時間制御型5-アミノサリチル酸含有顆粒210gをえた。

【0053】ついで、えられた放出開始時間制御型5-アミノサリチル酸含有顆粒170gを遠心流動型コーティング造粒装置（CF-360EX型）に入れ、これにオイドラギットL30D-55（商品名、レーム・ファーマ社製（ドイツ））195.35g、タルク17.58g、ポリエチレングリコール6000 5.88g、ツィーン80 2.94gおよび水390.70gを加えたコーティング液を60℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒210gをえた。

【0054】本発明の効果を明らかにするため、前記でえられた5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒に対し、日局第1液（pH1.2）、および日局第2液（pH6.8）を用いて、パドル法、100rpm、37℃の条件で種々試験を実施した。

【0055】図2は日局第1液中での放出パターンと第2液中での放出パターンを比較したものである。第1液中では10時間経過してもまったく主薬の放出は起こらず、耐酸性がよく保たれていることがわかる。また、第2液中においては約3.5時間のラグタイムののち、すみやかな放出が認められた。このような特異な放出パターンは、まず表面の腸溶性皮膜が溶解し、ついで内部に浸入した外液によってコハク酸が徐々に溶解、さらにオイドラギットRS皮膜とコハク酸との相互作用によって膜の透過性が急激に変化するまで、放出が抑えられることによってもたらされると考えられる。

【0056】図3は第1液中に5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒を一定時間浸したのちに、第2液中で放出試験を行った結果を示したものである。第1液中の浸漬時間の長さにかかわらず、第2液中ではいずれも約3.5時間のラグタイムを有するほぼ一定のパターンを示した。これらの結果から、本製剤は経口投与されたとき、胃内滞留時間のばらつきに影響を受けることなく、小腸へ移行して約3.5時間経過後、すなわち、製剤が小腸を通過して、大腸上部に到達してから初めて主薬放出が開始されることが示唆される。

【0057】実施例 2

粒径475〜655 μ mのノンパレル180gをワースター式造粒コーティング装置（グラット）に入れ転動させ、これに5-アミノサリチル酸24.0g、ヒドロキシプロピルセルロースSL 2.4gおよびポリビニルピロリドン-30K 2.4gを水-エタノール

（1：95）の混液121.2gに懸濁した溶液を噴霧しながらノンパレルの周囲に被覆して5-アミノサリチル

ング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、白糖 120 g を水-エタノール (3:1) の混液 360 g に溶解した溶液を噴霧しながらコハク酸 40 g の微粉末を徐々に加えて、5-アミノサリチル酸とコハク酸で被覆した顆粒を製造した。

【0058】かくしてえられた顆粒 200 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、これにオイドラギット RS 30D 210.24 g、タルク 30.73 g、クエン酸トリエチル 6.20 g および水 291.91 g を加えたコーティング液を 50℃ の温風を吹き込みつつ噴霧した。ついで 60℃ で加熱処理することにより放出開始時間制御型 5-アミノサリチル酸含有顆粒 300 g をえた。

【0059】ついで、えられた放出開始時間制御型 5-アミノサリチル酸含有顆粒 100 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにオイドラギット L 30D-55 57.46 g、タルク 5.17 g、ポリエチレングリコール 6000 1.73 g、ツィーン 80 0.86 g および水 114.91 g を加えたコーティング液を 40℃ の温風を吹き込みつつ噴霧し、5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒 125 g をえた。

【0060】実施例 3

粒径 475~655 μm のノンパレル 750 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、これに白糖 247 g を水-エタノール (3:1) の混液 740 g に溶解した溶液を噴霧しながら塩化リゾチーム微粉末 450 g およびコハク酸 450 g の混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆し、塩化リゾチーム含有素顆粒を製造した。これを遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、白糖 123 g を水-エタノール (3:1) の混液 493 g に溶解した溶液を噴霧しながらコハク酸 450 g の微粉末を徐々に加えて、塩化リゾチームとコハク酸で被覆した顆粒を製造した。

【0061】ついで、えられた塩化リゾチーム素顆粒 150 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにオイドラギット RS PM 19.58 g、タルク 19.58 g、マイバセット 9-45 5.85 g を水-エタノール (2:1) の混液 180 g に溶解したコーティング液を 50℃ の温風を吹き込みつつ噴霧し、放出開始時間制御型塩化リゾチーム含有顆粒 195 g をえた。

【0062】ついで、えられた放出開始時間制御型塩化リゾチーム含有顆粒 150 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにオイドラギット L 30D-55 138.00 g に、タルク 12.41 g、ポリエチレングリコール 6000 4.1

つ噴霧し、塩化リゾチーム含有大腸放出顆粒 210 g をえた。

【0063】実施例 4

粒径 475~655 μm のアセトアミノフェン結晶 1050 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、これにヒドロキシプロピルセルロース-SL 6.5 g を水-エタノール (7:3) の混液 650 g に溶解した溶液を噴霧しながらアセトアミノフェン微粉末 262.5 g を徐々に添加してアセトアミノフェン結晶の周囲に被覆してアセトアミノフェン含有素顆粒を製造した。これを遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、ヒドロキシプロピルセルロース-SL 30 g を水-エタノール (7:3) の混液 970 g に溶解した溶液を噴霧しながらコハク酸 1050 g と白糖 367.5 g および含水二酸化ケイ素 2.63 g の混合微粉末を徐々に加えて、アセトアミノフェンとコハク酸で被覆した顆粒を製造した。

【0064】ついで、えられたアセトアミノフェン素顆粒 250 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにオイドラギット RS 30D 280.98 g に、タルク 41.07 g、クエン酸トリエチル 8.29 g および水 390.13 g を加えたコーティング液を 50℃ の温風を吹き込みつつ噴霧した。ついで 60℃ で加熱処理することにより放出開始時間制御型アセトアミノフェン含有顆粒 350 g をえた。

【0065】ついで、えられた放出開始時間制御型アセトアミノフェン含有顆粒 270 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにヒドロキシプロピルメチルセルロース-アセテートサクシネート-MF 30.34 g、ステアリン酸 15.17 g、クエン酸トリエチル 8.49 g および水 552.74 g を加えたコーティング液を 50℃ の温風を吹き込みつつ噴霧し、ついで 60℃ で加熱処理することによりアセトアミノフェン含有大腸放出顆粒 324 g をえた。

【0066】実施例 5

粒径 655~780 μm のノンパレル 1250 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ転動させ、これに白糖 400 g を水-エタノール (3:1) の混液 1200 g に溶解した溶液を噴霧しながらテオフィリン微粉末 750 g およびコハク酸 1250 g の混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆しテオフィリン含有素顆粒を製造した。

【0067】ついで、えられたテオフィリン含有素顆粒 150 g を遠心流動型コーティング造粒装置 (CF-360EX型) に入れ、これにオイドラギット RS 30D 94.61 g に、タルク 13.83 g、クエン酸トリエチル 2.79 g および水 131.36 g を加えたコーティング液を 50℃ の温風を吹き込みつつ噴霧した。

型テオフィリン含有顆粒195gをえた。

【0068】ついで、えられた放出開始時間制御型テオフィリン含有顆粒150gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイドラギットL30D-55 103.42g、タルク9.3g、ポリエチレングリコール6000 3.11g、ツィーン80 1.56gおよび水206.85gを加えたコーティング液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、テオフィリン含有大腸放出顆粒195gをえた。

【0069】実施例6

小腸下部を放出部位とした製剤

粒径655~780 μ mのノンパレル1250gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に入れ転動させ、これに白糖400gを水-エタノール(3:1)の混液1200gに溶解した溶液を噴霧しながらテオフィリン微粉末750gおよびコハク酸1250gの混合物を徐々に添加してノンパレルの周囲に被覆しテオフィリン含有素顆粒を製造した。

【0070】ついで、えられたテオフィリン含有素顆粒150gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイドラギットRS 30D31.54gに、タルク4.61g、クエン酸トリエチル0.93gおよび水43.79gを加えたコーティング液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧した。ついで60℃で加熱処理することにより放出開始時間制御型テオフィリン含有顆粒165gをえた。

【0071】ついでえられた放出開始時間制御型テオフ*

*イリン含有顆粒150gを遠心流動型コーティング造粒装置(CF-360EX型)に入れ、これにオイドラギットL30D-55 103.42g、タルク9.3g、ポリエチレングリコール6000 3.11g、ツィーン80 1.56gおよび水206.85gを加えたコーティング液を50℃の温風を吹き込みつつ噴霧し、テオフィリン含有小腸下部放出顆粒195gをえた。

【0072】

【発明の効果】本発明の放出部位制御型製剤は、腸溶性皮膜の皮膜量、および医薬成分含有物が薬物を放出するまでのラグタイムを調節することによって、任意の部位で医薬活性成分を急速に放出させることができるものである。これにより十二指腸、小腸、結腸、直腸などの所望部位を標的にすることができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の放出部位制御型製剤の一具体例の構造を示す図である。

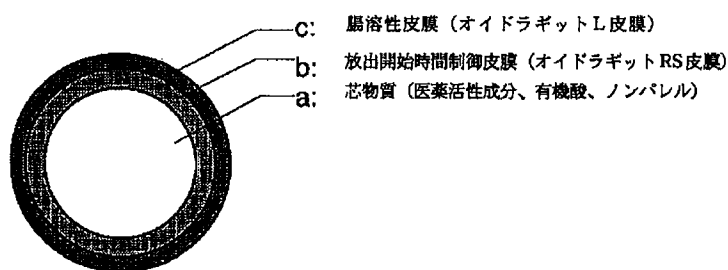
【図2】実施例1でえられた5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒の第1液中および第2液中における溶出試験の結果を示すグラフである。

【図3】実施例1でえられた5-アミノサリチル酸含有大腸放出顆粒を第1液に浸漬したのちに、第2液中において溶出試験を行なった結果を示すグラフである。

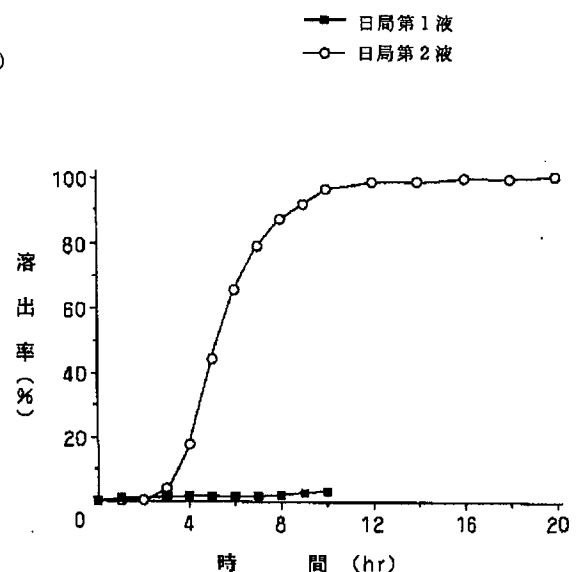
【符号の説明】

- a 芯物質
- b 放出開始時間制御皮膜
- c 腸溶性皮膜

【図1】



【図2】



【図3】

